3

Ein Sarkom mit Epitheleinschlüssen

ein Beitrag zu der Lehre von den sogenannten atypischen Epithelwucherungen.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Edmund Günder

aus

Ullstadt (Mittelfranken).

Würzburg

Paul Scheiner's Buchdruckerei (Dominikanerstrasse 6)

1904.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geh.-Rat Prof. Dr. v. Rindfleisch.

Meinen

LIEBEN ELTERN

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Über die Histogenese der Carcinome sind schon die verschiedensten Theorien aufgestellt worden. Von den alten Erklärungen, welche eigentlich nur noch historisches Interesse haben, sei hier nur kurz Erwähnung getan.

Nachdem zuerst der Vergleich gewisser Drüsencarcinome mit der Gestalt des Seekrebses zu dem Worte Carcinom geführt hatte, wurden später die verschiedenartigsten bösartigen Neubildungen, die durch ihr unaufhaltsames Wachstum, durch fortschreitenden geschwürigen Zerfall, durch hohe Rezidiv- und Metastasierungsfähigkeit ausgezeichnet waren, unter die Krebse gerechnet. Man stellte sich vor, dass die Krebsgeschwulst gleichsam wie ein fremder Schmarotzer, als Parasit, dem Körper anhafte und sich in ihm einniste oder wenigstens ein dem Körper fremdes Gebilde von durchaus anderer Beschaffenheit als die physiologischen Teile des Körpers sei. Erst spätere Untersuchungen ergaben, dass auch die Krebse aus Zellen aufgebaut seien. Allmählich wurde auch die Meinung, dass die Krebszellen ganz besondere spezifische Elemente seien (man sprach von geschwänzten Körperchen: Gluge, Lebert, H. Meckel) verdrängt und die Tatsache festgestellt, dass sich die Zellelemente des Carcinoms von den Elementen des normalen Körpers durch nichts wesentlich Charakteristisches unterscheiden. Das Hauptverdienst daran gebührt Virchow.

Die Sarkome wie Carcinome sollten nach ihm aus dem Bindegewebe hervorgegangen sein. Nach seiner

Lehre sind jedoch die Carcinome eine heteroplastische Geschwulst, da sich bei ihrer Entstehung die Zellen des Bindegewebes zu Epithelzellen umwandeln sollen. Durch die epochemachenden Arbeiten von Thiersch, Waldeyer und später von Hauser wurde für den Krebs der äusseren Haut, der Schleimhäute und der drüsigen Organe klargelegt, dass diese Geschwülste histogenetisch von epithelialem Gewebe abstammen und nicht aus dem Bindegewebe durch Metaplasie, wie Virchow meinte, hervorgehen.

Nach diesen Autoren wurde der Vorgang bei der Carcinomentwickelung so dargestellt, dass das bis dahin normal präexistierende Epithel infolge einer aus unbekannten Ursachen erfolgenden „fundamentalen Änderung seiner biologischen Eigenschaften“ aktiv gegen das Bindegewebe vordringe in Form von Zapfen oder Schläuchen in das subepitheliale Bindegewebe einwachse und vorzugsweise innerhalb der Lymphspalten und Gefässe in die Tiefe sich verbreite.

Dieser gegenwärtig verbreitetsten Ansicht über die Entstehung der Krebse stellt Ribbert wiederum eine andere Theorie entgegen. Nach ihm soll das Bindegewebe durch eine primäre aktive Wucherung den ganzen Prozess des Carcinoms einleiten durch eine primäre Änderung der Lagebeziehung der Epithelien sowohl untereinander als zum Bindegewebe, d. h. durch eine primäre Wucherung des Bindegewebes, welches zwischen die Epithelien einwachse, sie aus ihren organischen Verbindungen löse und sie ins Bindegewebe hinein verlege, sei jene fundamentale Änderung der biologischen Eigenschaften des Epithels zu erklären, nicht durch eine primäre Anderung des Zellcharakters.

Wie kommt es nun, dass über die Histogenese so fundamental verschiedene Ansichten vorhanden sind? Als Hauptgrund ist wohl anzuführen, dass es bis jetzt noch keinem gelungen ist, ein richtiges Car-

cinom unter seinen Augen wachsen zu sehen: Selbst bei Carcinomen der äusseren Haut, welche wirklich gelegentlich einmal in ihrem ersten Stadium operiert werden, ist der Prozess schon in vollkommener Blüte, so dass über die erste Entstehung nichts ausgesagt werden kann. Und selbst wenn man zufällig einmal die Veränderung in den ersten Stadien antreffen sollte, so könnnte man noch nicht sagen, ob die im Epithel oder Bindegewebe allein oder in beiden zugleich gefundenen pathologischen Veränderungen in der weiteren Entwickelung zu einem Krebse geführt hätten. Die Sehnsucht, wirklich einmal einen beginnenden Krebs zu sehen, hat denn auch nicht selten so mächtig gewirkt, dass man Prozesse für eine eben einsetzende carcinomatöse Entartung gehalten hat, die in das Gebiet der chronisch entzündlichen und hyperplastischen Vorgänge gehören. Man kam zu dieser Ansicht durch die Ähnlichkeit, welche diese Bilder, die bei chronisch-entzündlichen Zuständen und bei regenerativen Neubildungen beobachtet werden, hauptsächlich dann, wenn regenerative Vorgänge durch gleichzeitig bestehende entzündliche Prozesse beeinflusst und gestört werden, mit den sogenannten Übergangsbildern haben, d. h. mit proliferativen Vorgängen im benachbarten präexistierenden Epithel in der Umgebung von Carcinomen.

Unter diesen Umständen entstehen Gebilde, welche mit einer krebsigen Entartung ganz und gar nichts zu tun haben und welche C. Friedländer in einem Werk, betitelt: „Über Epithelwucherung und Krebs, Strassburg 1877“ unter dem Namen atypische Epithelwucherung besonders eingehend beschrieben hat, wovon in dieser Abhandlung näher gesprochen werden soll.

Solche Epithelwucherungen, die in Form von Zapfen und Schläuchen, die sich eventuell verzweigen und durch gegenseitige Verbindungen zu Netzen zu-

sammentreten, in die Tiefe, in die Substanz des darunter liegenden Gewebes und zwar namentlich des Granulationsgewebes hineindringen, beschreibt Friedländer vor allem bei Lupus.

Er fand von dem Oberflächenepithel der Lupusgeschwüre sehr häufig Sprossen in die Tiefe sich einsenken, die sich verästeln und unter Umständen miteinander kommunizieren, so dass epitheliale Netze zustande kommen können. Diese Sprossen bestehen zum Teil aus charakteristischen grossen Riffzellen, wie die Epitheldecke selbst, teils aber aus kleineren polygonalen Elementen mit sehr stark körnigem Protoplasma ohne Riffung. Es entstehen hieraus Bilder, die in der Tat ganz wie solche aus Epitheliomen, respektive Krebsen aussehen. Trotzdem liegt hier keine krebsige Bildung vor, wie der über viele Jahre verfolgte günstige Verlauf des Falles deutlich lehrt. Nach Friedländer sind diese Epithelnetze im lupösen Gewebe besonders bei Fällen von hypertrophischem und elephantiastischem Lupus durchaus nicht selten zu finden und zwar ohne dass der Verlauf dieser Fälle im geringsten von dem bei Lupus gewöhnlichen abwiche. Gerade bei den Fällen, in denen das lupöse Granulationsgewebe in Form von prominenten Knoten und Platten über das Niveau der umgebenden Haut emporwuchert, oder in denen der Lupus zur Bildung von elephantiastischen Verdickungen der Haut geführt hat, hat Friedländer die Entwickelung von Epidermissprossen mehrfach beobachett. Dabei geraten auch die Talgdrüsen zuweilen in Wucherung und zwar teils in einfache Hyperplasie, teils sogar in atypische Sprossenbildung; auch hat er hyperplastische Zustände einfacher Art an den Schweissdrüsen beobachtet.

Auch Waldeyer bemerkt (in Virchows Archiv, Bd. 55, Seite 99), dass ihm bei Lupusknoten Stellen begegnet seien, „wo sehr unregelmässig geformte, ver-

dächtig aussehende, grosse Auswüchse der Retezapfen weit in das lupöse Granulationsgewebe eingebettet waren; hie und da fehlten auch kleine Epithelinseln nicht.“ Waldeyer hielt diese Epithelwucherungen bei Lupus für accidentelle Bildungen, zieht jedoch daraus den Schluss, dass möglicherweise Übergänge zwischen Lupus und Carcinom bestehen mögen.

Auch Thoma bemerkt in Virchows Archiv, Bd. 65, Seite 332, dass sich die epithelialen Elemente der Haut fast in allen Fällen an dem lupösen Prozesse beteiligen, hält sie aber nur sekundär durch die Erkrankung ihres Nährbodens in Mitleidenschaft geraten. Er beobachtete in 2 Fällen „Kombination von Lupus mit Epitheliom“, nämlich im Lupusgewebe „verästigte und vielfach anastomosierende Zapfen und Sprossen, die zusammengesetzt sind aus Elementen vom Charakter der Zellen des Rete Malpighi und vielfach konzentrisch geschichtete, verhornte Epidermiskugeln enthalten.“

Ganz exquisit aber sind die atypischen Epithelwucherungen, welche Busch bei Lupusfällen beschreibt. Es handelt sich hier um Fälle von elephantiastischem Lupus, meist an den Extremitäten von Individuen, die zugleich an typischem ulcerösen Knotenlupus des Gesichtes litten. Er schreibt in „Verhandlungen des 1. deutschen Chirurgenkongresses 1872“ Seite 120: „Unter den Präparaten ist eine Menge von Zapfen und Kolben zu sehen, von welchen einige stumpf enden, andere in mannigfacher Weise sich dendritisch gabeln. Alle sind dicht gefüllt von Epithelzellen und dazwischen finden sich zerstreut die bekannten Perlkugeln mit ihrer zwiebelähnlichen Struktur. In einem Präparat liegen die Perlkugeln so dicht aneinander, dass fast alle den Kolben füllende Epithelzellen in diese Bildung aufgegangen sind. Jeder Unbefangene, welcher nicht weiss, woher diese Präparate stammen, würde sie als Stück eines Cancroids diag-

nostizieren". Allein der langsame, über lange Jahre ausgedehnte, relativ günstige Verlauf der Affektion machte die Diagnose Krebs vollkommen unmöglich und Busch bezeichnet dieselben als Lupus und zwar als „epitheliomartige" Form desselben.

Rindfleisch hat nun die Ansicht aufgestellt, dass die Epithelwucherung ein für den Lupus charakteristischer primärer Prozess sei. Friedländer teilt diese Ansicht nicht, da bei den weitaus meisten Fällen von Lupus jede Wucherung in die Tiefe hinein fehlt. Der „alveoläre Bau" der Lupusknoten ist nach seiner Ansicht auf ganz andere Bildungen zurückzuführen und hat für gewöhnlich keinerlei Beziehungen zu Talgdrüsenwucherungen; wo dieselben vorkommen, sind sie seines Erachtens sekundärer Natur. Er beschreibt weiterhin noch eine Reihe von Prozessen, bei denen ebenfalls in das Innere des Granulationsgewebes hinein Epithelwucherungen ganz ähnlicher Art vorkommen, die zweifellos als sekundäre Bildungen aufgefasst werden müssen.

So erwähnte er einen Fall mit Epithelnetzen innerhalb der Substanz der Granulationen, die aus einem cariösen Fussgelenk herstammten. Es handelte sich um eine bei einem 21jährigen Individuum nach der Resektio pedis zurückgebliebene Fistel. Die Resektion war sechs Monate vorher vorgenommen worden, die Untersuchung der resezierten Stücke hatte Caries der Knochen und fungös-tuberculöse Granulationen an Stelle der Synovialis ergeben.

Die Resektionswunde kam im Allgemeinen zu guter Ausheilung; es blieb jedoch eine Fistel zurück, die sich nicht schliessen wollte. Die Fistel wurde ausgeschabt, ein cariöses Knochenstück von der Tibia und weichliche Granulationsmassen, die mit Tuberkelknötchen durchsetzt waren, wurden entfernt, worauf vollständige Heilung zustande kam. In dem mit dem

Knochenstück in Verbindung stehenden Granulationen fanden sich nun die erwähnten anastomosierenden Epithelsprossen, während die den Fistelngang auskleidenden Granulationen nur einen einfachen Epithelüberzug trugen. Das Epithel war also, nimmt Friedländer an, durch die Fistel hindurch bis in die Resektionshöhle hineingewuchert und trieb dann innerhalb des dort befindlichen Granulationsgewebes Sprossen in die Tiefe. Nach den angeführten klinischen Notizen und mikroskopischen Untersuchungen handelte es sich aber um einen einfachen Fall von chronischer Gelenkentzündung und nicht um Krebs. — Analoge atypische Epithelwucherungen konnte Friedländer auch in einem Fall von Lepra nachweisen.

Die Diagnose Lepra konnte aus dem klinischen Bilde nicht zweifelhaft sein. Die Haut der Unterschenkel und Füsse war teils von unebener Oberfläche, mit verschieden grossen, bis haselnussgrossen, mässig derben Höckern besetzt. Ausserdem waren ausgedehnte Defekte über die ganze Peripherie der Glieder verbreitet, ulceröse Substanzverluste, die nahezu bis auf die Fascie reichten und einen schlecht aussehenden, fetzigen Grund darboten; an den Zehen waren rechts unbedeutende Verstümmelungen, links bestand von ihnen nur noch der Hallux, der auch nur noch mangelhaft vorhanden war. Am unteren Teile der Unterschenkel und am Fusse war die Haut erheblich verdickt und grau verfärbt und von derbem, sehnig-weissen Bindegewebe durchsetzt. Leistendrüsen waren nicht vergrössert. Aus diesem klinischen Bilde konnte die Diagnose Lepra nicht zweifelhaft sein, die auch durch die histologische Untersuchung der erkrankten Hautpartien bestätigt wurde. Die Verdickungen der Haut waren erzeugt durch ein zellenreiches, weiches Granulationsgewebe, das mässig reichlich vaskularisiert war und in welchem Herde bis zu 2 mm Durchmesser zerstreut waren, in denen die

Zellen des Granulationsgewebes dichter zusammengedrängt waren, so dass die faserige Zwischensubstanz fast ganz zurücktrat. Dieselben enthielten oft mehrere Kerne und waren sehr gut vaskularisiert. Von diesen Herden wird nun die Neubildung des Granulationsgewebes vor sich gegangen sein. Was die epithelialen Elemente der Haut betrifft, so waren Haare und Talgdrüsen nicht mehr vorhanden. Die Schweissdrüsen dagegen, die reichlich vorhanden waren, waren bedeutend vergrössert und von nahezu doppelter Breite. Das Lumen, deutlich sichtbar, war mit colloidalem, glänzendem Material cystenartig ausgedehnt.

An den Ausführungsgängen der Schweissdrüsen nun, besonders an ihrem mittleren und oberen Drittel, fanden sich sehr auffallende Veränderungen. Sie verliefen zwar, wie in der Norm, gestreckt oder leicht gewunden, hatten im allgemeinen zylindrische Form und meist ein deutliches Lumen, indessen anstatt einfach an die Oberfläche zu ziehen, gaben sie auf dem Wege Äste ab, unter verschiedenen Winkeln, rechtwinklig oder schief nach oben oder unten. Die Äste spalteten sich ihrerseits wieder, die so gebildeten Epithelsprossen traten miteinander in Verbindung und bildeten auf diese Weise ein epitheliales Netzwerk von äusserst unregelmässiger Form. Wo an den Knotenpunkten drei oder vier derartige epitheliale Stränge zusammentreten, kommen oft Verbreiterungen zustande. Die Gänge selbst zeigen eine deutliche, sehr zarte Membrana propria, häufig auch ein zentrales Lumen mit leicht glänzender hyaliner Substanz. Die Zellen sind klein, etwa kubisch und in allen Stücken den normalen Epithelien der Ausführungsgänge der Schweissdrüsen gleich. Die Breite der Gänge ist wechselnd; in ihrem teils gestreckten, teils geschwungenen Verlauf zeigen sie häufig plötzliche Verdickungen und Einschnürungen; sie bestehen sogar streckenweise zu-

weilen aus einer einzigen Zellenreihe, während sie an anderen Stellen vier bis sechs Zellenreihen breit werden. Im ganzen sind sie meist schmäler als die Schweissdrüsenkanäle selbst, die übrigens auch ihrerseits Schwankungen im Durchmesser zeigen. Die Gänge treten oft an die oben erwähnten Zellenreihen heran, durchsetzen dieselben oder scheinen auch in denselben blind zu enden, ohne aber irgendwie mit diesen Haufen in nähere Beziehung zu treten.

Auch von der Epidermis selbst gehen mannigfache Wucherungen aus. Von den interpapillären Epitheleinsenkungen des Rete Malpighi gehen Sprossen in die Tiefe hinein, zum Teil schmale, den vorher beschriebenen Gängen ähnlich, teils auch breite Epithelmassen, bestehend aus typischen Riffzellen, oft viel breiter noch, als bei den Drüsengängen geschildert. Auch diese schmäleren oder breiteren Epithelsprossen teilen sich vielfach, die Zweige treten netzförmig miteinander in Verbindung und gehen weiterhin direkte Verbindungen ein mit dem oben beschriebenen System von Netzen und Sprossen, das mit Ausführungsgängen der Schweissdrüsen in Verbindung steht.

Dieses netzförmig anastomosierende System von Gängen erinnert sofort an präformierte Bahnen und zwar an Lymphbahnen. Blutgefässe können ausgeschlossen werden, weil diese überall in vollständig intakter Struktur neben den Epithelgängen verlaufend sichtbar sind Dagegen ist nicht von der Hand zu weisen, dass diese beschriebenen Gänge mindestens zum Teil mit Epithel erfüllte Lymphgefässe darstellen, die mit den Ausführungsgängen der Schweissdrüsen und den Epitheleinsenkungen des Rete Malpighi in Kommunikation stehen — eine Struktur, welche gar nicht selten in der Umgebung von manchen Krebsen gefunden wird.

Was nun die Entstehung dieser Bilder betrifft, so gibt es zwei Möglichkeiten, gleichgültig ob das Epithel in präformierten Strassen gelegen sein mag oder in beliebig innerhalb des weichen Gewebes gebildeten Hohlräumen: entweder ist das Epithel im Granulationsgewebe primär entstanden und ist erst nachträglich mit dem präformierten Epithel des Rete und der Ausführungsgänge der Schweissdrüsen in Verbindung getreten — oder dieses präformierte Epithel ist in Wucherung geraten und in Form der verzweigten anastomosierenden Gänge in das Granulationsgewebe hereingewachsen, eventuell in die Lymphbahnen eingebrochen und in diesen fortgewachsen.

Friedländer entscheidet sich für letztere Art der Entstehung. Bei der Annahme, dass das Epithel primär im Granulationsgewebe entstanden sei, müsste dies geschehen sein aus Lymphgefässendothel, aus Bindegewebszellen oder aus Granulationszellen, aus weissen Blutkörperchen oder durch sonst irgend welche freie Zellbildung. Nach Friedländer liegen bis jetzt noch keinerlei Analogien für eine derartige heterologe Bildung von Epithel im Granulationsgewebe vor. Die wenigen Fälle von primärer Carcinose ohne Beteiligung von präformiertem Epithel, die wirklich sicher gestellt sind, berechtigen durchaus nicht dazu, in Fällen, wo die direkte Verbindung des neugebildeten mit dem präformierten Epithel deutlich vorhanden ist, eine heterologe Bildung desselben anzunehmen, da doch Epithel mindestens der Regel nach aus Epithel entsteht.

Als zweiten Grund führt Friedländer an, dass er an seinem Objekt den direkten Nachweis bringen kann, dass da, wo die Epithelneubildungen im ersten Beginne sich zeigten, dieselben stets als direkte Fortsetzungen des präformierten Epithels auftreten, niemals frei für sich im Granulationsgewebe liegen. Bei

der Untersuchung von Stellen nämlich, an denen die lepröse Affektion nur schwach ausgebildet ist, kann man unter Umständen die Epithelgänge ganz vermissen; schreitet man mit den Schnitten gegen die stärker erkrankten Partien zu vor, so findet man ganz regelmässig als erste Andeutung der Epithelgänge Sprossen, die von den interpapillären Epitheleinsenkungen des Rete Malpighi in die Tiefe dringen; zuerst sind diese Sprossen einfach, später gabeln sie sich. Ähnliche Sprossen sieht man seitlich von den Ausführungsgängen der Schweissdrüsen an Schnitten, an denen noch keine Spur von netzartigen Bildungen zu sehen ist; diese Bildungen von Netzen sind entschieden das letzte; man sieht nie an einem Schnitte Netze, an dem man nicht gleichzeitig Verbindungen des netzförmig neugebildeten mit präformiertem Epithel nachweisen kann, dagegen häufig genug einfache zylindrische Epitheleinwüchse, ohne dass zu gleicher Zeit schon mit Epithel gefüllte Netze vorhanden sind.

Somit spricht, sagt Friedländer, alles dafür, dass wir es auch hier mit einer direkten, vom präformierten Epithel ausgehenden Epithelwucherung zu tun haben.

Diese Epithelneubildung in Form von netzartig verbundenen Gängen hat Analogien mit den netzförmigen Anordnungen von Drüsenkanälen im Rete testis, den zierlichen Netzen der Gallengänge, den netzförmig miteinander zusammenhängenden Epithelschläuchen in der embryonalen Anlage des Eierstockes. Grosse Ähnlichkeit mit den vorliegenden Bildern der leprösen Hautaffektion hat auch die deciduale Wucherung der Uterinschleimhaut während der ersten Zeit der Gravidität, wobei das Oberflächenepithel und die drüsigen Einstülpungen desselben, die für gewöhnlich einfache Schläuche darstellen, reichlich Sprossen treiben,

seitlich oder in die Tiefe ziehen und schliesslich netzförmig kommunizieren.

Ob nun in unserem Falle die Epithelwucherung in präformierte Bahnen, speziell in Lymphbahnen erfolgt ist, oder in beliebig gebildete Hohlräume, mag dahingestellt sein; sicher ist eine primäre Epithelbildung nach diesen Ausführungen Friedländers nicht anzunehmen.

Dieselben Verhältnisse kehren in fast genau identischer Weise bei einem Fall von Elephantiasis papillaris wieder. Es handelte sich um einen amputierten Unterschenkel, dessen Haut die ausgesprochenen Veränderungen zeigte, die der warzigen und höckerigen Form der Elephantiasis zukommen. Die Haut war stark verdickt, von äusserst unebener Fläche mit kleinen und grossen, dicht neben einander stehenden Höckern bedeckt. Je nach der derberen oder weicheren Konsistenz fand sich ein mehr dem Narbengewebe oder mehr dem Granulationsgewebe gleichende Substanz. In diese Substanz eingelagert fanden sich dann weiterhin netzförmig anastomosierende Epithelstränge, die mit dem Reste sowie mit den Ausführungsgängen der Schweissdrüsen in Verbindung stehen, deren Anordnung fast vollkommen identisch mit der in dem Falle von Lepra beschrieben ist.

Dr. Stroganow aus St. Petersburg beschreibt den Fall in Virchow's Archiv, Bd. LXV, Seite 47, in einem Aufsatz betitelt: „Über die Komplikation von Elephantiasis arabum mit Krebs“ folgendermassen: „Ich fand an vielen Stellen des anatomischen Präparates das alte, bei Elephantiasis gewöhnlich beobachtete Bindegewebe von reichlichen, aus Strängen von wahrem Epithel bestehenden Netzen durchzogen. Diese Zellenstränge bestehen meist aus einer oder zwei Reihen Epithelzellen, selten bilden sie eine Verbreiterung, wo drei bis fünf Reihen Epithelzellen neben-

einander liegen. Von diesen Verbreiterungstellen gehen oft mehrere feine Streifen aus und durchziehen das Bindegewebe in verschiedenen Richtungen, letztere verästeln sich oft noch weiter und verbinden sich so miteinander, dass sie sehr schöne, äusserst feine Netze bilden. Zuweilen folgen diese das Bindegewebe durchsetzenden Epithelstreifen der Richtung der Bindegewebsfasern, meist laufen sie aber im Bindegewebe in verschiedenen Richtungen und ohne Rücksicht auf den Faserzug. In ähnlichen Verhältnissen stehen sie auch zu den Blutgefässen. Selten verlaufen sie längs denselben, meistens kreuzen sie deren Bahnen unter den verschiedensten Winkeln“.

Friedländer, der den Fall ebenfalls untersucht hat, bestätigt diese Darstellungen als vollkommen zutreffend. Er fügt den Abbildungen Stroganows noch zwei neue hinzu, in denen besonders die Verbindung der Epithelzellenstränge mit dem präformierten Epithel klar vor Augen tritt, welche Verbindung in Stroganows Zeichnungen nicht deutlich genug wieder gegeben ist. Während Friedländer nun, wie gesagt, die Beobachtungen Stroganows lediglich bestätigt, ist er dagegen weit entfernt, auch seine Schlussfolgerungen zu akzeptieren. Stroganow sagt nämlich: „Das Aussehen der beschriebenen Stränge, ihre Ausbuchtungen und reichlichen Anastomosen, ihr erwähntes Verhalten zum Bindegewebe und zu den Blutgefässen geben uns die Gewissheit, dass wir es mit veränderten Lymphbahnen zu tun haben.„

Nach Friedländer kann aber nicht einmal der Nachweis der Verbindungen mit zweifellosen Lymphbahnen geführt werden; ausser der netzförmigen Anordnung gäbe es kein einziges Moment, welches dafür spräche, dass wir es in den Strängen „mit veränderten Lymphbahnen“ zu tun haben. Dieses allein genüge

noch nicht, um aus einer Möglichkeit eine Gewissheit zu machen.

Für vollends unbegründet erklärt er aber die Behauptung Stroganows mit der dieser fortfährt: „Da an den Strängen nur Epithel, nichts von Endothelzellen, wie sie den Lymphgefässen zukommen, wahrzunehmen war, so folgern wir daraus weiter, dass das Lymphgefässendothel in wahres Epithel umgewandelt worden war“. Die Schlussfolgerung, dass, weil ein Ding a sich an der Stelle vorfindet, wo früher das Ding b gelegen hat oder gelegen haben könnte, deshalb b sich in a umgewandelt hat, erklärt er als einen logischen Fehler, da ja a auch anderen Ursprung haben kann, z. B. von aussen an seinen Standort gelangt sein kann.

Wollen wir auch einmal zugeben, dass die netzförmigen Gänge in der Tat Lymphgefässe darstellen, so kann das Epithel natürlich sehr leicht vom präformierten Epithel her in die Lymphbahnen hineingelangt sein; dabei ist die Annahme, dass aus dem Lymphgefässendothel Epithel geworden ist, noch durchaus nicht notwendig, und nur dann anzunehmen, wenn jede andere Erklärungsweise ausgesprochen zu sein scheint. „In unserem Falle dagegen“, sagt Friedländer, „wo die direkte Verbindung der neugebildeten Epithelstränge mit präformiertem Epithel sofort vor Augen tritt, scheint es mir durchaus nicht gestattet zu sein, lediglich wegen der netzförmigen Anordnung der Stränge ohne sonstige dringende Momente den heterologen Vorgang zu präsumieren, während aus den Daten der normalen Histogenese eine ganze Anzahl von Beispielen für homologe Entwicklung von ganz analogen Formen, d. h. von netzförmig anastomosierenden Epithelsträngen bekannt sind (Drüsen der Decidua).

Noch dazu gelingt es, wie erwähnt, an den Stellen der präsumptiv jüngsten Entwicklung den Nachweis

dafür zu liefern, dass die primär Sprossen am präformierten Epithel, sekundär erst durch mannigfache Verästlung dieser Sprossen die Netze zustandekommen". Schliesslich kommt nun Stroganow zu dem Resultat, dass es sich um einen krebsigen Prozess handelt. Es liege nicht nur eine heterologe, sondern auch eine atypische Neubildung von Epithel vor. „Die beschriebenen Veränderungen entsprechen den von allen Autoren neuerer Zeit hingestellten histologischen Merkmalen des Krebses in seinen Anfangsstadien".

Friedländer gibt zu, dass die Epithelneubildung heterolog ist, zwar nicht im genetischen Sinn, so doch im morphologischen; denn das Epithel liegt an Orten, an denen es normalerweise nicht vorkommt, in netzförmigen Gängen innerhalb der Cutis; sie ist ferner auch atypisch. Wir haben hiermit wirklich alle histologischen Kriterien eines jungen Krebsgewächses; eine Krebsentwickelung in der Cutis kann sich unter Umständen vollständig analog präsentieren. Allein er sucht zu beweisen, dass diese atypische Epithelwucherung nicht einzig und allein dem Krebse zukommt, nicht ausreicht, um aus ihr allein die Diagnose Krebs zu stellen.

Fürs erste hält er einen Krebs von der Ausdehnung von etwa einem Quadratfuss Oberfläche, dabei mehr als zentimetertief in die Substanz hineinreichend, ohne wesentliche Degenerationsprozesse, ohne Ulzeration schon für eine recht fragwürdige Bildung. Er erhebt Zweifel an der Berechtigung, kraft deren dieselbe den Namen Krebs führt. Mit demselben Rechte müsste auch der beschriebene Fall von Lepra als Krebs bezeichnet werden, wobei klinisch konstatiert wurde, dass die Hautaffektion im Verlaufe von Dezennien sich entwickelte und einen so chronischen Verlauf nahm, dass hier von einem krebsigen Zustand keine Rede sein konnte. Dieselbe krebsähnliche atypische Epithel-

neubildung sehen wir auch bei dem Fall, den Busch als Komplikation von Epitheliom mit Lupus bezeichnet, wobei nach dem klinischen Verlaufe von Krebs ebenfalls keine Rede sein konnte.

Nach Friedländer ist der Ausdruck Epitheliom ganz zutreffend: „Es ist ein rein anatomischer Begriff und bedeutet einen Tumor, der im wesentlichen aus epithelialer Substanz besteht." Friedländer gibt zu, dass Krebs eine atypische Epithelneubildung ist, lässt jedoch die Umkehrung des Satzes, dass jede atypische Neubildung Krebs sei, nicht gelten. „Es gibt, wie wir gesehen haben, atypische Epithelneubildungen, welche anatomisch alle Charaktere eines jungen Krebses an sich haben, und die doch in keiner Weise als Krebs aufgefasst werden dürfen. Atypische Epithelwucherung", fährt er fort, „ist meist Krebs, kann aber auch etwas unschuldiges sein. Die Definition des Krebses ist bis heute auf rein anatomischer Grundlage nicht zu geben, es gehört immer noch das klinische Moment der Malignität dazu". Daraus folgt das Resultat, dass wir nicht imstande sind, an Tumorpartien, in denen wir bei mikroskopischer Untersuchung Epithelmassen in atypischer Weise, in Nestern oder in netzförmigen Zügen neugebildet antreffen, sofort Krebs zu diagnostizieren. Friedländer verlangt, ehe man die Diagnose stellt, den Nachweis der Bösartigkeit, des fressenden Charakters der Neubildung. „Solange man die atypisch verlaufenden Epithelstränge nur im Gebiet des neugebildeten Gewebes liegen, so lange ist ein schrankenloses Fortschreiten, eine Malignität, noch nicht mit Sicherheit demonstriert; dies ist erst dann der Fall, wenn man die epithelialen Massen im alten, präformierten Gewebe zerstörend fortwuchern sieht, z. B. im Muskel, im Knochen etc.; wenn dies konstatiert ist, erst dann können wir sicher sein, in der Tat ein destruierendes

Epitheliom, mit anderen Worten einen echten Krebs vor uns zu haben."

Die beschriebenen atypischen Epithelwucherungen treten jedoch bei denjenigen Affektionen, bei denen sie gefunden wurden, durchaus nicht in regelmässiger, konstanter Weise auf. Friedländer hat speziell auf diesen Gegenstand hin eine Reihe von Lupusfällen untersucht und nur bei einigen derselben ausgedehnte Wucherungen des Epithels gefunden. Auch bei den Fällen von hypertrophischem Lupus erhielt er nicht immer ein positives Resultat. Von Lepra untersuchte er nur den einen Fall; dagegen erwähnen andere vorliegende Untersuchungen von Leprafällen, die eingehend und genau sind, nichts von derartigen Bildungen, dass man wohl auch hier von einer Inkonstanz der Bildung sprechen kann. Bei grösseren Hautwarzen fand Friedländer öfters Epithelwucherungen als einfache Sprossen des Rete Malpighi oder auch verästelt und selbst Netze bildend. Jedenfalls glaubt Friedländer aus der Inkonstanz ihres Vorkommens den Schluss ziehen zu können, dass der pathologische Wert derselben der Regel nach nur ein sekundärer sein kann.

Jedoch nicht nur auf die Haut und die Wundgranulationen allein ist das Vorkommen der atypischen Epithelwucherung beschränkt, sondern erstreckt sich auch über die verschiedensten Organe. So erwähnt Friedländer ihr Vorkommen bei chronischen Lungenerkrankungen, Virchows Archiv Bd. 68. Wo innerhalb der Bronchialwand und um dieselbe herum längere Zeit hindurch zellige Infiltration oder eine Bildung von Granulationsgewebe zustande kommt und zwar bis dicht an das Epithel heranreichend, da können vom Bronchialepithel aus Wucherungen entstehen, die in Form von Schläuchen und Zapfen die Wand des Bronchus und sogar die Umgebung desselben durch-

setzen. Regelmässig fand er diese Wucherungen bei chronischer Lungenentzündung der Kaninchen, welche nach Durchschneidung der Nervi recurrentes nach 10 Tagen erzeugt worden war; weiterhin bei der Lungenphthise des Menschen und besonders häufig bei interstitiellen und indurativ pneumonischen Prozessen.

Bei den analogen Erkrankungen der Leber, die zur Bildung von Granulationsgeweben um die epitheltragenden Gallenwege herumführen, kommt derselbe Vorgang in ausgezeichneter Weise zur Beobachtung. Vor allem bei der Leberzirrhose fand Friedländer etwa in dem vierten Teile der von ihm untersuchten Fälle in dem neugebildeten Granulations- und Bindegewebe ein sehr dichtes und unregelmässiges Netzwerk, dessen Balken aus epithelialen Gängen bestehen und direkt mit den als solche deutlich charakterisierten interlobulären Gallengängen zusammenhängen. Die Gänge zeigen gewöhnlich kein Lumen, bestehen sogar häufig nur aus einer einzigen Zellreihe und verdicken sich an den Knotenpunkten; sie sind häufig sehr engmaschig, so dass da, wo sie netzförmig angeordnet sind, die Maschen zuweilen kaum breiter sind als die Gänge selbst. Schon früher wurden diese Bilder beobachtet und teils als mit Galle gefüllte kleine Lymphgefässe der Leber, teils wie von Cornil im „Archive de physiologie normale et pathologique 1874, p. 270, als präformierte, feinste intralobuläre Gallengänge beschrieben, die durch die Atrophie der sie umgebenden Leberzellen nur deutlicher sichtbar gemacht worden waren. Dass es sich jedoch um eine wahre Neubildung von epitheltragenden Kanälen handelte, wurde besonders an den Stellen zur Evidenz klar, wo Atrophie gar nicht vorhanden war, wo die Acini noch vollständig intakt vorlagen, nur durch breite neugebildete Bindegewebssepta von einander getrennt. Hanot beschreibt in „Thèse de Paris 1876; Sur une forme de cirrhose hyper-

trophique de foie“ die Wucherungen der Gallengänge in einigen seiner Fälle.

Allein nicht nur der hypertrophischen Cirrhose allein kommen diese Wucherungen zu, sondern werden auch bei der gewöhnlichen atrophischen Cirrhose gefunden. In diesen neugebildeten interacinösen Zügen zellig infiltrierten Bindegewebes war das epitheliale Netzwerk prachtvoll entwickelt und ausserordentlich dicht, so dass hier von normalen präformierten Gebilden keine Rede sein konnte, sondern mit absoluter Notwendigkeit eine eigentliche Neubildung der epithelialen Gänge angenommen werden musste. Man muss annehmen, dass mit der Atrophie der Leberzellen eine Dilatatien des sie umspinnenden Netzes der Gallenkapillaren stattfindet und dass in die dilatierten Kanäle hinein das Epithel wuchert. Experimentell ist es Charcot und Gombault gelungen (Archive de physiologie normale et pathologique 1876) analoge Bildungen durch Unterbindung des Ductus choledochus bei Meerschweinchen zu erzeugen. Nach dieser Operation kriecht ein entzündlicher, irritativer Prozess an den Gallenwegen entlang, der durch den Reiz und mehr noch die Stauung der Galle selbst bedingt ist. Es entsteht dadurch ein der menschlichen Lebercirrhose im histologischen Bilde ähnlicher Zustand. In diesem um die Acini herum neugebildeten Gewebe finden sich dann netzförmig angeordnete epitheliale Gänge, die mit den Gallengängen zusammenhängen und die nach Charcot und Gombault aus präformierten Gallenkapillaren, die dilatiert und mit Epithel erfüllt worden sind, entstanden sein sollen.

Friedländer jedoch fügt hinzu, dass er nie positive Resultate erhalten hat auch bei den hochgradigsten Fällen von Gallenstauung, wenn nicht mit der Stauung ein entzündlicher Prozess um die Gallengänge herum sich komplizierte.

Diese Epithelneubildungen kommen nun nur in neugebildetes Bindegewebe, respektive Granulationsgewebe hinein zu stande, niemals in das Leberparenchym selbst hinein. Die Epithelstränge liegen stets in der neugebildeten Bindesubstanz und reichen nur innen bis an die Grenze der sezernierenden Lebersubstanz, niemals in diese herein.

Noch viel ausgesprochener als bei der gewöhnlichen Cirrhose fanden sich diese drüsenartigen Neubildungen in einem Falle von Lebersyphilis. Auf dem Durchschnitte fanden sich zahlreiche Einsprengungen strahliger Narbenzüge mit Knoten in der Mitte, von der Ausdehnung einer Erbse und etwas darüber; an einigen derselben waren zentrale Verkäsungen zu konstatieren. Fast stets waren in diesen Knoten, welche unzweifelhaft als Syphilome angesprochen werden mussten, kleinere oder grössere Gallengänge enthalten. An vielen dieser narbigen Knoten fanden sich nun drüsige Wucherungen um die Gallengänge herum in enormer Massenhaftigkeit. Eine direkte Verbindung mit dem Oberflächenepithel des Gallenganges war allerdings nur selten nachzuweisen; sonst aber sind es vollständig drüsenartige Bildungen und zwar bestehen sie entweder nur aus vielfach gewundenen, verzweigten Schläuchen oder aber aus annähernd kugeligen Acinis, die mit grossen Zylinder- oder kleinen kubischen Zellen ausgekleidet sind. Die einzelnen Drüsenelemente finden sich in kugelige oder längliche Gruppen zusammengeordnet.

Ganz ähnliche Bildungen fanden sich auch bei Fällen von bindegewebigen Atrophien der Leber, die man häufig bei älteren Individuen sieht, wo der untere scharfe Leberrand noch besonders zugeschärft ist mittels einer Atrophie der Randteile des Leberparenchyms und teilweisem Ersatz desselben durch derbes Bindegewebe, worin nur noch spärliche Reste von Leberparenchym,

dagegen viele elastische Fasern, dilatierte Gallengänge, ausgekleidet mit hohem Zylinderepithel, enthalten sind. Um diese ektatischen Gallengänge herum findet man drüsige Neubildungen in ganz ähnlicher Form, wie sie vorhin beschrieben wurden; es sind meist breite gewundene Schläuche mit deutlichem Lumen und hohen Zylinderzellen. Zugleich bestehen auch hier nicht selten netzförmig anastomosierende Epithelstränge, welche auch von Cornil bei einigen Fällen von akuter gelber Leberatrophie beobachtet worden sind.

In sehr ausgedehnter und charakteristischer Weise sind dieselben vorhanden bei Tumorenbildungen der Speicheldrüse. Die sarkomatösen Tumoren der Speicheldrüse enthalten sehr häufig auch epitheliale Partien, welche selten acinös, meist dagegen in Form von Zapfen und Gängen mit oder ohne Lumen, welche häufig auch zur Bildung von Netzen zusammentreten, angeordnet sind. Ohne Zweifel sind diese Epithelstränge als Sprossen zu betrachten, die von den präformierten Drüsenelementen aus entstehen. Der Reiz, der zur Tumorenbildung Veranlassung gibt, bedingt auch in den epithelialen Teilen der Drüsen eine pathologische Produktion, eine atypische Wucherung.

Auch in dem neugebildeten Gewebe der Polypen findet man Epithelzellenschläuche, welche entweder einfache Drüsenbildungen darstellen oder aber komplizierte, atypische Formen annehmen, Netze bilden und nicht selten auch zur Entstehung von kleineren und grösseren atypischen Hohlräumen führen.

Atypische Epithelwucherungen von einfacher gutartiger Natur kommen auch bei den Cystomen zur Beobachtung.

Ernst Friedländer schreibt darüber in seiner Inauguraldissertation: Beitrag zur Anatomie der Cystovarien 1876, folgendermassen:

„Einwachsungen des Epithels in das Bindegewebe finden in Cystovarien bekanntlich sehr häufig statt und stellen einen grossen Teil der glandulären Formationen vor. Es sind aber nicht immer evidente Drüsen, sondern oft nur unregelmässige Epitheleinsenkungen ohne Lumen. Diese Epithelstreifen können sich, wie der vorliegende Fall zeigt, in einer solchen Ausdehnung ins Bindegewebe hinein erstrecken, dass man zweifelhaft werden kann, ob dies eine dem reinen Cystovarium sozusagen noch erlaubte Epithelwucherung ist, oder ob man es nicht vielmehr mit einer Kombination wie Carcinom zu tun hat. Es war ein Cystovarium mit Cysten von jeder Grösse, welche grosse Massen derben Bindegewebes mit blumenkohlartigen Wucherungen trug. Die Epithelien des Tumors waren klein, zylindrisch rundlich. Solide Stränge dieser Epithelien waren mitten in derbem Bindegewebe zu bemerken. Sie bildeten hier grosse zusammenhängende Netze, indem sie sich unter scharfen Winkeln verzweigten oder auch rundliche Partien Bindegewebes umschlossen — zuweilen gingen von diesen geschlossenen Netzen blindendende, spitze, stachelförmige Ausläufe aus. Diese Stränge waren meist sehr dünn, enthielten in ihrer Breite zwei bis drei Epithelien. An einzelnen Stellen verbreiterten sie sich, ohne dass es je zur Bildung alveolenartiger Anhäufungen in ihrem Verlauf gekommen wäre. Dagegen erweiterten sie sich häufig zu kleinen Cysten und ebenso war ihr Zusammenhang mit den Oberflächen grosser Cysten deutlich zu ersehen."

Über die Bahnen, in denen diese Epithelstränge verlaufen, schreibt er:

„Es macht den Eindruck, als ob diese Netze in den präformierten Stücken des Bindegewebes liegen, in Blut- oder Lymphgefässen. Ich habe nichts von den Wandungen oder dem Inhalt solcher Gefässe in

diesen Strängen gefunden, aber die ganze Anordnung lässt keine andere Deutung zu, als dass es sich hier um Einwachsen des Epithels in präformierte Lücken handelt."

Friedländer zeigt, dass die Bildung zwar krebsähnlich, aber doch nicht als eigentlich krebsige zu betrachten sei; er reiht sie den an anderen Orten beobachteten atypischen Epithelwucherungen an. —

Werfen wir nun noch einmal einen Rückblick auf die Art und Weise des Zustandekommens der atypischen Epithelwucherungen, so erscheint es als das wahrscheinlichste, dass dieselben als sekundäre Phänomene zu betrachten sind, welche da eintreten können, wo innerhalb oder in unmittelbarer Nachbarschaft der das Epithel tragenden Membranen Neubildungsvorgänge sich abspielen, welche zur Bildung von Granulationsgewebe oder von spezifischer Tumorensubstanz führen. Zur Erklärung liesse sich annehmen, dass der zu der Gewebsneubildung führende Reizungsprozess von den Bindesubstanzen auf die anstossenden epithelialen Elemente fort gepflanzt werde und auch diese zur Proliferation anrege. Eine Schwierigkeit ist nur darin zu erblicken, dass dieser hypothetische Zusammenhang nicht in allen Fällen derselben Art sich geltend macht, dass bei vielen Fällen von Lupus, Elephantiasis etc. ohne sichtlichen Grund das Ausbleiben der Epithelwucherung zu beobachten ist.

Im vorhergehenden haben wir nun dargestellt, bis zu welchem Grade das atypische Wachstum in dem Verlauf von chronisch entzündlichen Prozessen gelangen kann. Es hat sich dabei gezeigt, dass viele Veränderungen, die bei einer Reihe von Autoren als für beginnendes Carcinom charakteristisch gelten, mit Krebs nichts zu tun haben, sondern in das Gebiet der einfachen entzündlichen atypischen Hyperplasie gehören.

Die atypischen Produktionen des Oberflächenepithels interessieren uns an dieser Stelle besonders, da wir einen entsprechenden, sehr eigenartig gelagerten Fall am Schluss der Arbeit zu beschreiben haben werden.

Es ist eine allgemeine Erfahrung, dass bei vielen chronisch entzündlichen Prozessen in der Haut und den Schleimhäuten, besonders in dem Verlauf tuberkulöser und syphilistischer Veränderungen, gemeinsame Wucherungen des Oberflächenepithels und des darunter liegenden Bindegewebes (Papillar-Körpers) reichlich genug vorkommen, die bei quantitativ stärkerer Beteiligung des Bindegewebes zur Bildung papillärer Exkrescenzen führen, bei stärkerer Aktion des Epithels Verdickung des Oberflächenepithelpolsters und oft weitgehende und komplizierte Tiefenwucherung des Oberflächenepithels bewirken. Sehen wir von den rein exstruktiven papillären Produktionen ab, und bleiben wir bei den für die Diagnose eines beginnenden Carcinoms viel wichtigeren Tiefenwucherungen des Epithels, so ist nach der übereinstimmenden Angabe vieler Autoren das unter diesen Verhältnissen zu beobachtende mikroskopische Bild einem beginnenden Krebs oft ausserordentlich ähnlich: die Epithelleisten verdicken und verlängern sich, neue Epithelleisten entstehen und von den präexistierenden und neugebildeten Leisten aus können wieder Sprossen gebildet werden, die ihrerseits wieder neue Sprossen bilden, sodass ein mit einem Wurzelstock vergleichbares Bild entsteht. Ganz ähnliche Bilder werden für die beginnenden Carcinome der Haut und der Schleimhäute beschrieben.

Für die Differentialdiagnose wird hervorgehoben, dass das atypische Tiefenwachstum bei den harmlosen chronisch entzündlichen und hyperplastischen Wucherungen sich streng morphologisch an die Charaktere des Mutterbodens hält, sodass die neugebildeten Zapfen

und Leisten durchaus den betreffenden normalen Gebilden gleichen. Auch sei die Abgrenzung der neugebildeten Epithelzapfen gegen das Bindegewebe bei den entzündlichen Hyperplasien scharf und deutlich, während das bei beginnendem krebsigem Tiefenwachstum nicht in dem Masse der Fall ist.

Wir wollen gern zugeben, dass diese Differentialdiagnostischen Merkmale von einiger Bedeutung sind. Jedoch ist — wie uns eine ganze Reihe von Untersuchungen gezeigt haben, — gerade die scharfe und unscharfe Grenze der benachbarten Epithelzapfen gegenüber dem Bindegewebe ein nicht immer zuverlässiges Moment, denn unscharfe Abgrenzungen des Epithels kommen auch bei sicher nicht krebsigen Wucherungen vor.

Von grösserem Werte ist es, das Augenmerk auf die Unterschiede in der Morphologie der neugebildeten Epithelzapfen gegenüber dem Muttergewebe hinzuweisen. Aber hier darf man nicht die gröbere Morphologie im Auge haben, also nicht erwarten, dass die atypische Wucherung dieselbe Schichtenfolge und dieselbe Anordnung der Zellen aufweise, wie das normale Muttergewebe, sondern man muss auf feine Verhältnisse, insbesondere auf die Ausbildung der einzelnen Zellen und vor allem von deren Kernen warten.

Wie gesagt, wollen wir hier auf die betreffenden Verhältnisse beim Oberflächenepithel näher eingehen, und nur betonen, dass dieselben atypischen Produktionen, wie sie bei chronisch spezifischen und nicht spezifischen Entzündungen beim Oberflächenepithel auftreten, auch in der nächsten Umgebung bestehender Geschwülste sich finden.

Das ist vor allen Dingen wichtig für das Studium von Carcinomen, die sich von Oberflächenepithel aus entwickeln. Sieht man hier in der Umgebung oder an den Rändern eines Carcinoms Verdickung und Ver-

breitung, Zapfenbildung, atypische Tiefenwucherung, eventuell verbunden mit Hornperlenbildung, so ist man sehr geneigt, diese Dinge im Sinne eines Fortschreitens der krebsigen Wachstumsentartung zu deuten, indem man die betreffenden Veränderungen als erste Stadien der krebsigen Metamorphose am benachbarten Oberflächenepithel auffasst. Nach dem Vorhergesagten muss man aber in dieser Richtung sehr vorsichtig sein, und sich erinnern, dass bei den Carcinomen der inneren und äusseren Oberflächen des Körpers entzündliche Prozesse fast regelmässig eine grössere Rolle spielen und dass es unter oder im Verlauf solcher entzündlicher Irritationen zu sehr atypischen Epithelwucherungen kommen kann, die durchaus nichts mit Krebs zu tun haben.

Es könnte nun die Frage entgegengehalten werden, aus welchen Momenten heraus man sich berechtigt fühlte, diese atypischen Wucherungen in den Randpartien von Carcinomen für nicht krebsig zu halten. Man könne ja nicht sagen, ob nicht durch die carcinomatöse Wachstumsgeneration schliesslich bei diesen atypische Wucherungen erreicht würden. Hierauf ist zu antworten, dass man sehr häufig bei den atypischen Epithelwucherungen sowohl unter chronisch entzündlichen Verhältnissen als auch bei der Kombination mit Krebs eine Rückbildung der atypischen Produkte beobachten kann, indem man sieht, wie durch Narbenbildung oder andere Ursachen die übermässigen und atypischen neugebildeten Gewebe wieder atrophieren und verschwinden.

Man sieht also, dass in vielen Fällen diese atypischen Wucherungen nicht zu einem weiteren, eventuell gar carcinomatösen Wachstum führen, sondern dass sie häufig genug der Atrophie und dem Schwunde verfallen. Oft kann man bei einem und demselben Falle alle Stadien der reaktiven entzündlichen Hyperplasie einer-

seits, der Atrophie und Rückbildung der auf diese Weise neugebildeten Epithelmassen andererseits verfolgen. Ganz besonders schön sind diese Verhältnisse zu studieren, wenn es sich um die Entwicklung eines Krebses oder Sarkoms handelt, welches unter den Oberflächen des Körpers primär entstanden, allmählich gegen die letztere heranrückt, das subepitheliale Bindegewebe infiltriert und schliesslich die Epitheldecke durchbricht. Unter solchen Verhältnissen kann man gelegentlich eine sehr starke reaktive Hyperplasie am Oberflächenepithel bemerken und zwar ebenso ausgiebig bei Carcinom, wie wenn auch seltener, bei Sarkom. Freilich muss man hiebei die zu beachtenden Verlängerungen der Epithelleisten unterscheiden in solche, die durch wirkliche aktive Wucherungen zustande gekommen sind und in solche, welche vorzugsweise durch eine passive Dehnung der vorhandenen Epithelleisten entstanden sind.

Die durch Dehnung entstehenden, oft sehr bedeutenden Verlängerungen der Epithelzapfen zeichnen sich durch Schwächlichkeit vor denen durch wirkliche Wucherungen entstehenden in der Regel aus. Es ist vielleicht nicht allgemein bekannt, welch beträchtlicher Dehnung die Leisten des Oberflächenepithels fähig sind. Deshalb führen wir beiläufig an, dass wir bei Sarkomen der Haut, insbesondere bei denen aus Naevis hervorgegangenen melanotischen Sarkomen Verlängerungen der Epithelleisten auf das zehnfache beobachten konnten, Verlängerungen, welche einzig und allein zustandekommen durch die sarkomatöse Infiltration und Entfaltung des Papillarkörpers. Auch wenn ein Brustkrebs, wenn er in der Brustdrüse entstanden ist, mehr und mehr gegen die Epidermis heranrückt, kann man unter Umständen sehr bedeutende derartige Dehnungen der Epidermiszapfen beobachten. Im Ganzen unterscheidet sich das mikroskopische Bild der durch passive

Dehnung zustandekommenden, oft sehr abenteuerlichen Verlängerungen der Epithelleisten aber doch sehr von dem Bilde, welches durch das aktive Tiefenwachstum bei der atypischen entzündlichen Hyperplasie zustandekommt. Manchmal können allerdings bei sehr intensiven und ausgedehnter Geschwulstinfiltration der Cutis und des Koriums seitens einer von unten her an die Oberfläche heranwachsenden malignen Geschwulst, sehr eigenartige histologische Bilder zustandekommen, welche unter Umständen einen Ungeübten zu irrtümlichen Diagnosen führen könnten, und einen derartigen Fall möchten wir uns schliesslich erlauben, noch anzufügen.

Es handelte sich um ein Sarkom, welches hinter dem Ohre in der Cutis entstanden war und nun allmählich gegen das Oberflächenepithel vorrückte, die Anhangsgebilde der Epidermis bereits weitgehend in seinen Bereich gezogen und an einzelnen Stellen auch bereits die Epidermis selbst angegriffen hatte.

Das Sarkom hatte die Grösse einer Kirsche und war histologisch als kleinzelliges Rundzellensarkom anzusprechen. Durch die gesamte Geschwulstmasse hindurch fanden sich in diesem Sarkom epitheliale Einschlüsse und zwar teils solide, teils cystische Gebilde. Durchweg bestanden diese Gebilde aus Plattenepithel und sie stellten teils kleine Nester und Stränge von Plattenepithelien dar, die in ihrem Bau mit den Epithelresten der Epidermis ungefähr übereinstimmten und gelegentlich auch konzentrische Schichtung der Zellen, wie man sie in Cancroiden häufig findet, erkennen liessen.

Sehr bemerkenswert war, dass die meisten der betreffenden Epitheleinschlüsse — wenigstens alle von grösserem Umfange — zentral beginnende Auflösung zeigten, indem die Epidermiszellen eine blasige Metamorphose durchmachten. Oft lagen derartige solide

Epithelnester eng nebeneinander in dem Sarkomgewebe. Es hatten dabei die entzündlichen Gebilde sehr verschiedene Grössen und es war eine eigene Abgrenzung gegen das Sarkomgewebe entweder nicht vorhanden, oder doch eine Art von Membrana propria, eine Lage fibrillären Gewebes mit eingelagerten spindligen Kernen zu sehen.

Von den kleinsten Epithelinseln gab es alle Übergänge bis zu sehr umfangreichen Gebilden, die dann aber in der Regel cystisch waren und durchaus den Bau von kleinen Dermoidcystchen aufwiesen. Auch diese cystischen Bildungen lagen entweder mitten im Sarkomgewebe überall rings an solches grenzend oder es fand sich um sie konzentrisch angeordnet fibrilläres Bindegewebe vor und erst auf dieses folgte dann nach aussen die Sarkommasse. Der epitheliale Belag dieser Cystchen war durch ein geschichtetes Plattenepithel gebildet, welches nach innen zu verhornte und im Lumen der Cyste lagen zuweilen zwiebelartig geschichtete Massen, ähnlich wie man sie in kleinen Epidermoidcysten häufig vorfindet.

Es fanden sich aber noch weitere Epithelgebilde in der Sarkommasse eingeschlossen: das waren mit sehr dunkel gefärbten, kleinen unregelmässigen Epithelien und mit äusserst engem Lumen versehene oder völlig lumenlose Gebilde, welche oft Andeutung von korkzieherartigen Windungen zeigten. Diese Gebilde lagen in der Regel in derbes Bindegewebe eingeschlossen, auf welches nach aussen hin erst das Sarkomgewebe folgte.

In diesem Falle war für den Ungeübten wegen der Anwesenheit von reichlichen, unregelmässig gestalteten cystischen und soliden, zum Teile mit konzentrischen auch verhornten Schichtungen versehenen Epithelbildungen in einer sarkomatösen Grundmasse

die Diagnose: Kombination von Sarkom und Carcinom naheliegend. Eine genaue Untersuchung ergab aber ohne weiteres, dass die Epitheleinschlüsse nichts anderes darstellten, als die mannigfach zersprengten und atypisch umgeformten Anhangsgebilde der Epidermis, insbesondere der Talgdrüsen.

Man sah in der Umgebung des Sarkoms überall unter Schwielenbildung in der Cutis eigenartige Um- und Rückbildungen der Talg- und Schweissdrüsen und der Haarbälge. Besonders an den Talgdrüsen trat eine eigenartige Umwandlung hervor, indem die grossen fettinfiltrierten Zellen zerfielen, so dass kleine Cystchen aus den Talgdrüsen wurden, die mit einer allmählich stärker werdenden Plattenepithelschicht, welche später dann auch Verhornung zeigen konnte, ausgezeichnet war. Diese Umänderungen kamen offenbar zu stande durch Abschnürung von Teilen der betreffenden Gebilde, teils auch durch die zur Vernarbung führenden Bindegewebswucherungen, teils durch die sarkomatöse Infiltration. Mehr und mehr kamen diese Sprengstücke in den Bereich des Sarkoms zu liegen, wo sie dann noch weitere Um- und Rückbildung erfuhren. Es war nur in diesem Falle bemerkenswert, dass allenthalben im Sarkom die geschilderten Epitheleinschlüsse vorkamen; sie wurden eben durch das sich vergrössernde Sarkom immer weiter dislociert und von ihrem ursprünglichen Orte nach den verschiedensten Richtungen verworfen.

Es lag hier also keine Kombination von Sarkom und Krebs vor, sondern atypisch teils progressiv teils regressiv veränderte Sprengstücke der Anhangsgebilde der Epidermis waren in selten ausgedehntem Masse in einem Sarkom eingeschlossen und hatten hier weitere Veränderungen erlitten. Unter diesen weiteren Metamorphosen war vor allem interessant die Umbildung

von Talgdrüsen zu kleinen Epidermoidcystchen, wobei die epitheliale Talgdrüsenmatrix wieder einige Qualitäten der gewöhnlichen Epidermis, vor allem Hornbildung, zeigen konnte.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. v. Rindfleisch für die Übernahme des Referats, sowie Herrn Prof. Dr. Borst für die gütige Überweisung des Falles und Unterstützung bei Anfertigung desselben, den verbindlichsten Dank abzustatten.

Lebenslauf.

Ich, Edmund Günder, bayerischer Staatsangehöriger, bin geboren am 16. September 1878 zu Ullstadt als Sohn des freiherrlich von und zu Franckenstein'schen Oberbeamten Johann Günder. Nach Besuch der Volksschule zu Ullstadt und des kgl. humanistischen neuen Gymnasiums zu Würzburg erwarb ich mir das Reifezeugnis daselbst im Juli 1896. Zum Studium der neueren Sprachen bezog ich 1896 die Universitäten Würzburg und München, woselbst ich mich im Wintersemester 1899 dem Studium der Medizin zuwandte und im Sommersemester 1900 wieder nach Würzburg zurückkehrte. Der ärztlichen Prüfung unterzog ich mich in Würzburg im Wintersemester 1903/04 und wurde im März 1904 als Arzt approbiert. Zur Zeit befinde ich mich zwecks Abdienung meines halben Jahres als Einjährig-freiwilliger Arzt im kgl. 9. Inf.-Regiment „Wrede“ in Würzburg. Vorstehende Dissertation habe ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. Borst verfasst.